



AUSLEGESCHRIFT 1 084 718

F 26110 IVb/12 o

ANMELDETAG: 8. JULI 1958

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT:

7. JULI 1960

1

Es ist schon vorgeschlagen worden, 5,6-Seco-5,6-peroxydo-3-hydroxy- bzw. -3-acyloxy-5-hydroxy-6-alkoxycholestane stufenweise katalytisch zu hydrieren, wobei 3 β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-secocholestan-5-on-6-ale als Produkte der ersten Hydrierungsstufe erhalten werden. Es ist auch vorgeschlagen worden, diese Aldehyde in ihre Phenylhydrazone überzuführen (deutsche Patentanmeldung F 26109 IVb/12 o).

Es wurde nun gefunden, daß diese 3 β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-secocholestan-5-on-6-alphenylhydrazone reduziert werden können zu 3 β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-seco-5-hydroxy-6-aminocholestanen. Außer den genannten Phenylhydrazonen können auch die entsprechenden Derivate anderer in 5(6)-Stellung ungesättigter Sterine, z. B. des Sitosterins, der erfindungsgemäß durchgeführten Reduktion unterworfen werden.

Führt man diese Reduktion katalytisch über Platin in Essigester bis zur Aufnahme von 6 Mol Wasserstoff durch, so erhält man in einer einzigen Reaktionsstufe das 5,6-Seco-3 β ,5-dihydroxy-6-aminocholestan bzw. dessen 3 β -Acylderivate, in denen die 3 β -ständige Hydroxylgruppe durch Verseifung freigelegt werden kann, wobei ebenfalls 5,6-Seco-3 β ,5-dihydroxy-6-aminocholestan erhalten wird. 3 Mol H₂ werden bei dieser Reaktion zur Hydrierung des Phenylrestes verbraucht. Die gleiche Verbindung erhält man auch, wenn man die als Ausgangsprodukte dienenden Phenylhydrazone zunächst mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert zu 5,6-Seco-3 β ,5-dihydroxycholestan-6-alphenyl-

Verfahren zur Herstellung von Secosteroiden

Anmelder:

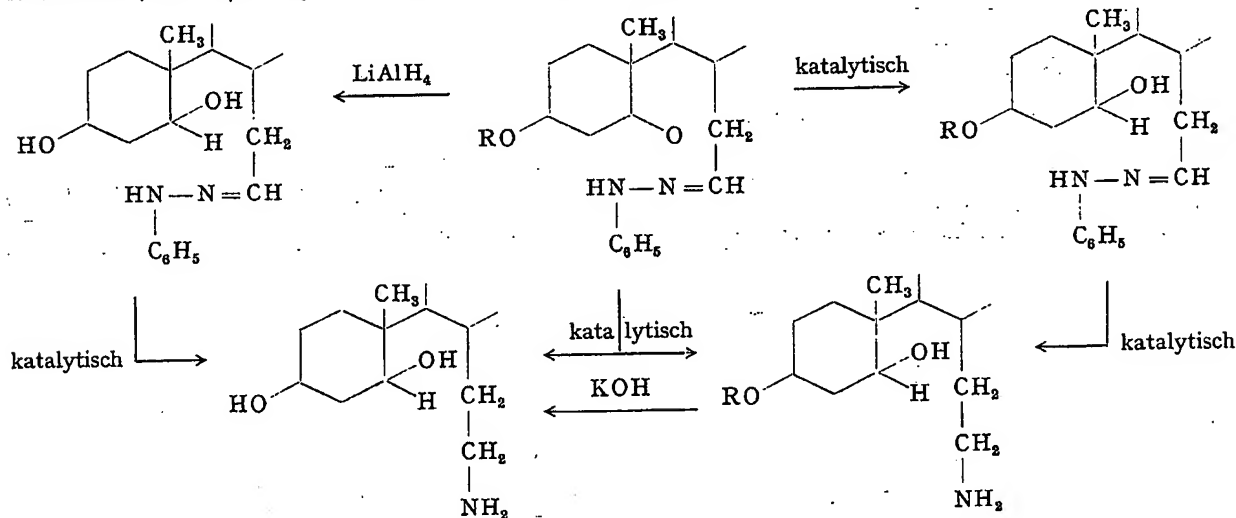
Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,
Leverkusen-BayerwerkDr. Hans Lettré und Dipl.-Chem. Rolf Pfirrmann,
Heidelberg,
sind als Erfinder genannt worden

2

hydrazon und dieses der katalytischen Hydrierung unterwirft.

Man kann aber auch so vorgehen, daß man die als Ausgangsprodukte dienenden Phenylhydrazone zunächst katalytisch zu 3 β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-seco-5-hydroxycholestan-6-alphenylhydrazonen hydriert, diese der weiteren Hydrierung zu 3 β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-seco-5-hydroxy-6-aminocholestanen unterwirft und in diesen notfalls die 3-ständige Hydroxylgruppe freilegt.

Der Verlauf der Reaktionen kann also durch folgendes Partialformelschema veranschaulicht werden:



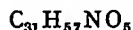
In diesen Formeln bedeutet R Wasserstoff oder eine Acylgruppe. Die nach dem vorliegenden Verfahren hergestellten Amine können nach an sich bekannten Methoden am Stickstoffatom substituiert und in quaternäre Ammoniumverbindungen übergeführt werden.

Die Erzeugnisse des vorliegenden Verfahrens sollen als Arzneimittel oder als Zwischenprodukte für die Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden. Ihre wertvollste Eigenschaft ist ihre cytotoxische Wirkung an normalen und malignen Zellen.

009 549/426

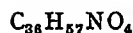
Beispiel 1

1 g β -Acetoxy-5,6-secocholestan-5-on-6-alphenylhydrazon wird in 150 ccm Eisessig über Platin (hergestellt aus 50 mg PtO_2) bis zur Aufnahme von etwa 6 Mol H_2 hydriert. Die filtrierte Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Wasser durchgerührt. Man zentrifugiert das amorphe Pulver ab und kristallisiert es aus Methanol um, wobei man 350 mg lange Nadeln von β -Acetoxy-5,6-seco-5-hydroxy-cholestan-6-ammoniumacetat vom Schmelzpunkt 198°C (Zersetzung) erhält. Die Ausbeute beträgt 40% der Theorie.



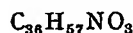
Berechnet C 71,08, H 10,97, N 2,67;
gefunden C 71,19, H 10,29, N 2,80.

Das freie Amin konnte nicht kristallin erhalten werden; es bildet jedoch folgende kristallisierte Derivate: N-Benzoylderivat, F. 262°C , Nadeln.



Berechnet C 76,15, H 10,12, N 2,46;
gefunden C 76,24, H 9,85, N 2,40.

Benzylidenderivat, F. 245 bis 246°C , Nadeln.



Berechnet C 78,36, H 10,41, N 2,54;
gefunden C 78,59, H 10,22, N 2,71.

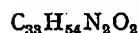
Bei der Verseifung desamins mit methanolischer Kalilauge bei Zimmertemperatur entsteht das nicht kristallisierte 5,6-Seco- β ,5-dihydroxy-6-aminocholestan; es bildet ein kristallisiertes Benzylidenderivat, F. 231°C , Nadeln.



Berechnet C 80,10, H 10,87, N 2,75;
gefunden C 80,08, H 10,54, N 2,85.

Beispiel 2

0,2 g β -Acetoxy-5,6-secocholestan-5-on-6-alphenylhydrazon werden in 50 ccm Äther mit LiAlH_4 reduziert. Man erhält dabei 140 mg 5,6-Seco- β ,5-dihydroxycholestan-6-alphenylhydrazon; gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 203 bis 204°C (Methanol).



Berechnet C 77,58, H 10,65, N 5,48;
gefunden C 77,33, H 10,43, N 5,45.

Das Maximum der UV-Absorption in Alkohol liegt bei $270\text{ m}\mu$. Bei der katalytischen Hydrierung geht das Produkt über in amorphes 5,6-Seco- β ,5-dihydroxy-6-aminocholestan.

Beispiel 3

1,3 g β -Acetoxy-5,6-secocholestan-5-on-6-alphenylhydrazon wird über Pt (hergestellt aus 50 mg PtO_2) in

100 ccm Essigester bis zur Aufnahme von 1 Mol H_2 hydriert. Der Rückstand der filtrierten Lösung wird aus Methanol—Essigester umkristallisiert. Man erhält 800 mg β -Acetoxy-5,6-seco-5-hydroxycholestan-6-alphenylhydrazon, gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 194°C ; max. $270\text{ m}\mu$ in Alkohol.



Berechnet C 76,05, H 10,20, N 5,07;
gefunden C 76,27, H 9,85, N 5,18.

Das Produkt geht bei der weiteren Hydrierung in β -Acetoxy-5,6-seco-5-hydroxy-6-aminocholestan und bei der Verseifung in 5,6-Seco- β -dihydroxycholestan-6-alphenylhydrazon über.

Beispiel 4

1 g β -Acetoxy-5,6-seco-5-hydroxycholestan-6-ammoniumacetat wird in 20 ccm 85%iger Ameisensäure gelöst und auf dem Wasserbad 2 Stunden lang mit 2 ccm wäßriger 40%iger Formaldehydlösung erhitzt. Man dampft dann im Vakuum ein, gibt verdünnte Natronlauge zu und äthert aus. Der Rückstand der gewaschenen und getrockneten ätherischen Lösung wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält in 65%iger Ausbeute 5,6-Seco- β ,5-dihydroxy-6-dimethylaminocholestan, farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 172°C .

Hydrochlorid, F. 280 bis 283°C , verfilzte Nadeln aus Methanol—Essigester, die sich ab 250°C braun verfärben.

Beispiel 5

Eine ätherische Lösung von 0,2 g 5,6-Seco- β ,5-dihydroxy-6-dimethylaminocholestan wird 4 Wochen bei Zimmertemperatur mit überschüssigem Methyljodid stengelassen. Man filtriert dann 0,2 g 5,6-Seco- β ,5-dihydroxycholestan-6-trimethylammoniumjodid ab und kristallisiert es aus Essigester um. Man erhält kleine Nadeln vom Schmelzpunkt 194°C .



Berechnet C 60,92, H 9,88, N 2,37, J 21,45;
gefunden C 60,62, H 9,02, N 2,02, J 20,74.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von Secosteroiden, dadurch gekennzeichnet, daß man β -Hydroxy- bzw. -acyloxy-5,6-secocholestan-5-on-6-alphenylhydrazon oder die entsprechenden Derivate anderer in 5(6)-Stellung ungesättigter Sterine in bekannter Weise reduziert, in den Reduktionsprodukten gegebenenfalls die 3-ständige Hydroxygruppe freilegt und die so erhaltenen Amine gegebenenfalls am Stickstoffatom in bekannter Weise substituiert oder quaternär macht.